

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5420535号  
(P5420535)

(45) 発行日 平成26年2月19日(2014.2.19)

(24) 登録日 平成25年11月29日(2013.11.29)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36

請求項の数 17 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-510755 (P2010-510755)	(73) 特許権者	508020155
(86) (22) 出願日	平成20年6月2日(2008.6.2)		ビーエーエスエフ ソシエタス・ヨーロピア
(65) 公表番号	特表2010-529072 (P2010-529072A)		ア
(43) 公表日	平成22年8月26日(2010.8.26)		BASF SE
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/056765		ドイツ連邦共和国 ルートヴィヒスハーフェン (番地なし)
(87) 国際公開番号	W02008/148733		D-67056 Ludwigshafen, Germany
(87) 国際公開日	平成20年12月11日(2008.12.11)	(74) 代理人	100091096
審査請求日	平成23年5月27日(2011.5.27)		弁理士 平木 祐輔
(31) 優先権主張番号	07109725.7	(74) 代理人	100096183
(32) 優先日	平成19年6月6日(2007.6.6)		弁理士 石井 貞次
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100118773
			弁理士 藤田 節

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 速崩性錠剤製造のための医薬製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の成分a)~e)を合計すると100重量%となるように含む、速崩性錠剤の製造のための凝集体の形態である医薬製剤：

- 60~97重量%の糖もしくは糖アルコール、
- クロスカルメロース、カルボキシメチルスターチナトリウム及びL-ヒドロキシプロピルセルロースからなる群より選択される、1~25重量%の崩壊剤、
- 1~15重量%のポリ酢酸ビニルである水不溶性皮膜形成性ポリマー、
- 0~15重量%の水溶性ポリマー、及び
- 0~15重量%の製薬上慣用される別の添加剤。

10

【請求項 2】

凝集体の平均粒度が100 µm~600 µmである、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 3】

糖アルコールとしてマンニトールもしくはエリトリトール又はそれらの混合物を含む、請求項 1 又は 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 4】

クロスカルメロースをナトリウム塩又はカルシウム塩として含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 5】

5~16%のヒドロキシプロポキシ基を有するL-ヒドロキシプロピルセルロースを含む、

20

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

水不溶性皮膜形成性ポリマーであるポリ酢酸ビニルを水性分散液の形態で用いる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 7】

水溶性ポリマーとしてポリビニルピロリドンを用いる、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

酸性化剤、甘味剤、香味剤、香味増強剤、着色剤、増粘剤、界面活性剤及び微細に分割した色素を製薬上慣用される別の添加剤として用いる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

10

【請求項 9】

以下の成分a) ~ e) からなる凝集体を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤：

- a) 70 ~ 95重量%の糖又は糖アルコール、
- b) クロスカルメロース、カルボキシメチルスターチナトリウム及びL-ヒドロキシプロピルセルロースからなる群より選択される、2 ~ 15重量%の崩壊剤、
- c) 1 ~ 10重量%のポリ酢酸ビニルである水不溶性皮膜形成性ポリマー、
- d) 0 ~ 2重量%の水溶性ポリビニルピロリドン、及び
- e) 0 ~ 15重量%の製薬上慣用される別の添加剤。

20

【請求項 10】

以下の成分a) ~ e) からなる凝集体を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤：

- a) 75 ~ 95重量%のマンニトールもしくはエリトリトール又はそれらの混合物、
- b) クロスカルメロース、カルボキシメチルスターチナトリウム及びL-ヒドロキシプロピルセルロースからなる群より選択される、3 ~ 10重量%の崩壊剤、
- c) 1 ~ 10重量%のポリ酢酸ビニル、
- d) 0 ~ 2重量%の水溶性ポリビニルピロリドン、及び
- e) 0 ~ 15重量%の製薬上慣用される別の添加剤。

【請求項 11】

水性媒体中で30秒未満の崩壊時間を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤を用いて得られる錠剤。

30

【請求項 12】

50Nより大きい硬度を有する、請求項 11 に記載の錠剤。

【請求項 13】

全錠剤重量を基準として20 ~ 99重量%の、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤を含む、請求項 11 又は 12 に記載の錠剤。

【請求項 14】

別の添加剤を含む、請求項 11 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 15】

微細に分割した糖又は糖アルコールの粒子と崩壊剤とを、水不溶性ポリマーの水性分散液と共に凝集化する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤の製造方法。

40

【請求項 16】

微細に分割した糖又は糖アルコールの粒子を、懸濁した崩壊剤をさらに含む水不溶性ポリマーの水性分散液と共に凝集化する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

凝集化が流動床造粒機、混合機又は噴霧塔で起こる、請求項 15 又は 16 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

## 【0001】

本発明は、糖又は糖アルコール、崩壊剤及び水不溶性ポリマーを含む、速崩性錠剤製造のための、凝集体の形態である医薬製剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

口内で速やかに崩壊し、及び/又は速やかに溶解する錠剤は、医薬品の経口投与において重要性を増しつつある。かかる錠剤は、短時間、好ましくは30秒以内に口腔内で崩壊し、心地よい味でなければならず、またザラザラした感覚を後に残してはならない。さらにそれらは、湿式造粒を凌ぐ顕著な利点を有する直接打錠で容易に製造できるべきであり、また包装工程、輸送及び包装からの押し出しの際にも損傷を受けることなく耐えるために、高い機械的強度を有するべきである。

10

## 【0003】

現在までに言及された製品及び方法は、これらの要件を満たさないか、あるいは非常に不十分なものでしかない。

## 【0004】

速崩性錠剤はしばしば、糖及び糖アルコール、発泡系、微結晶セルロース並びにその他の水不溶性充填剤、リン酸水素カルシウム、セルロース誘導体、コーンスターチ又はポリペプチドからなる。また、水溶性ポリマー、慣用の崩壊剤（架橋型PVP、架橋型カルボキシメチルセルロースのナトリウム塩及びカルシウム塩、カルボキシメチルスターチのナトリウム塩、低置換度のヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）並びに実質的に無機の水不溶性成分（シリカ、ケイ酸塩、無機色素）が用いられる。さらに、この錠剤は界面活性剤を含んでいてもよい。

20

## 【0005】

国際公開第2003/051338号パンフレット（特許文献1）には、マンニトール及びソルビトールを含む直接打錠可能で容易に圧縮可能な添加物製剤について記載されている。初めに、マンニトール及びソルビトールを水に溶解させ、続いて噴霧乾燥（慣用の噴霧乾燥及びSBD法）することにより添加剤のプレミックスを調製する。マンニトールは、この合わせて処理した混合物に加えてもよい。崩壊剤、グライダント（glidant）、色素及び活性成分をさらに含む錠剤は、口腔内で60秒以内に崩壊するとされている。

## 【0006】

米国特許出願公開第2002/0071864号明細書（特許文献2）には、口腔内で60秒以内に崩壊し、また噴霧乾燥したマンニトール及び粗粒子の架橋型ポリビニルピロリドンの物理的混合物、並びに選択された特定の活性成分から主に製剤化される錠剤について記載されている。これらの錠剤は、約40 Nの硬度であり、口内に不快でザラザラした感覚を生ずる。

30

## 【0007】

米国特許第6,696,085号明細書（特許文献3）によると、タイプCのメタクリル酸共重合体は、崩壊剤として使用することができる。タイプCのメタクリル酸共重合体は、胃液に対して抵抗性があり、また、酸性pH域で不溶性だが口腔内のpH7のpH域では水溶性となるポリマーである。低硬度（20N未満）に加えて、この錠剤は高い摩損度（7%超）を有し、また粗粒子の崩壊剤を約15重量%という高い割合で有している。従って、これらは低い機械的強度であり、また粗粒子の崩壊剤を高い割合で有することから、口内に不快でザラザラした感覚を生ずる。

40

## 【0008】

欧州特許出願公開第0839526号明細書（特許文献4）には、活性成分、エリトリトール、結晶セルロース及び崩壊剤からなる医薬剤形について記載されている。さらに、マンニトールを配合し、また架橋型ポリビニルピロリドンを崩壊剤として使用することにより、物理的混合物が形成する。この錠剤は口腔内で60秒以内に分解するとされている。

## 【0009】

特願2004-265216号（特許文献5）には、口内で60秒以内に崩壊し、また活性成分、水溶性ポリビニルアルコール/ポリエチレングリコール共重合体、糖/糖アルコール（マンニ

50

ツール)及び崩壊剤からなる錠剤について記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第2003/051338号パンフレット

【特許文献2】米国特許出願公開第2002/0071864号明細書

【特許文献3】米国特許第6,696,085号明細書

【特許文献4】欧州特許出願公開第0839526号明細書

【特許文献5】特願2004-265216号

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、口内で速やかに崩壊し、口内に心地よい感覚を残し、機械的に非常に安定である錠剤を提供することであった。

【課題を解決するための手段】

【0012】

その結果、口内で速やかに崩壊する錠剤の製造のための医薬調製物が見いだされ、この錠剤は、以下の成分a)~e)を合計すると100重量%となるように含む凝集体からなる：

- a) 60~97重量%の少なくとも1種の糖もしくは糖アルコール又はそれらの混合物、
- b) クロスカルメロース、架橋型カルボキシメチルスターチナトリウム及びL-ヒドロキシプロピルセルロースからなる群より選択される、1~25重量%の崩壊剤、
- c) 1~15重量%の水不溶性ポリマー、
- d) 0~15重量%の水溶性ポリマー、及び
- e) 0~15重量%の製薬上慣用される別の添加剤。

20

【0013】

また、かかる凝集体の製造方法が見出された。

【0014】

さらに、口内で速やかに崩壊し、かかる調製物を含む錠剤が見いだされた。この錠剤は、口内又は水性媒質中で40秒以内、好ましくは30秒以内、特に好ましくは20秒以内に崩壊する。「この錠剤は、37℃でpH7.2のリン酸緩衝液中で崩壊時間が60秒未満である。崩壊時間は、米国薬局方又は欧州薬局方による崩壊試験装置中で測定する。」

30

【発明を実施するための形態】

【0015】

この医薬調製物は、成分a)として、60~97重量%、好ましくは70~95重量%、特に好ましくは75~93重量%の糖、糖アルコール又はそれらの混合物を含む。好適な糖又は糖アルコールは、トレハロース、マンニトール、エリトリトール、イソマルト、マルチトール、ラクチトール、キシリトール及びソルビトールである。この糖又は糖アルコール成分は、5~100µmの平均粒度で微細に分割されていることが好ましい。所望により、粉碎することで粒度を調整することができる。好ましい粒度は、30~50µmである。しかし、30µmより小さい粒度の使用も望ましい。同様に、粒度が異なる画分の混合物、例えば30µm未満の平均粒度を有する30~70重量%の粒度画分と、30~50µmの平均粒度を有する30~70重量%の粒度画分との混合物を含む糖又は糖アルコールを使用するのも望ましい。好ましくは、マンニトール、エリトリトール又はそれらの混合物を使用する。

40

【0016】

1~25重量%、好ましくは2~15重量%、特に好ましくは3~10重量%の量の崩壊剤を成分b)として使用する。かかる崩壊剤は水不溶性であるが、皮膜形成性ではない。好適な崩壊剤は、クロスカルメロース、架橋型カルボキシメチルセルロースであり、本発明においてクロスカルメロースは、そのナトリウム塩及びカルシウム塩も意味する。また、カルボキシメチルスターチナトリウムは好適である。同様に好適なものは、好ましくは5~16%のヒドロキシプロポキシ基を有するL-ヒドロキシプロピルセルロースである。

50

## 【0017】

1~15重量%、好ましくは1~10重量%の量の水不溶性ポリマーを成分c)として使用する。これらはポリマーである。好ましいポリマーは、1~14のpH域で不溶性のポリマー、即ちあらゆるpHでpHに関係なく水不溶性であるポリマーである。しかし、6~14のpH域において、いかなるpHでも水不溶性であるポリマーもまた好適である。

## 【0018】

このポリマーは、皮膜形成性ポリマーであるべきである。本明細書において皮膜形成性とは、そのポリマーが水性分散液中で-20~+150、好ましくは0~100の最低皮膜形成性温度を有することを意味する。

## 【0019】

好適なポリマーは、ポリ酢酸ビニル、エチルセルロース、メタクリル酸メチル/アクリル酸エチル共重合体、アクリル酸エチル/メタクリル酸メチル/メタクリル酸トリメチルアンモニウムエチル三元共重合体である。メタクリル酸ブチル/メタクリル酸メチル/メタクリル酸ジメチルアミノエチル三元共重合体である。

## 【0020】

アクリレート/メタクリレート共重合体については、欧州薬局方にはPolyacrylate Dispersion 30%として、米国薬局方にはAmmonio Methacrylate Copolymerとして、また日本薬局方にはAminoalkyl Methacrylate Copolymer Eとしてより詳細に記載されている。ポリ酢酸ビニルを成分c)として使用するのが好ましい。これは、10~45重量%の固体成分を有する水性分散液として使用してもよい。また、好ましいポリ酢酸ビニルは、100,000~1,000,000ダルトン、特に好ましくは200,000~800,000ダルトンの分子量を有するものである。

## 【0021】

さらにこの製剤は、成分d)として、0~15重量%の量の水溶性ポリマーを含んでもよい。好適な水溶性ポリマーは、例えばポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール/ポリエチレングリコールグラフト共重合体、ポリエチレングリコール、エチレングリコール/プロピレングリコールブロック共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カラギーナン、ペクチン、キサンタン及びアルギン酸塩である。

## 【0022】

所望により、この製剤から得られた錠剤の香味及び外観は、例えば酸性化剤、緩衝物質、甘味剤、香味剤、香味増強剤及び着色剤等の製薬上慣用の添加剤(成分e))を、0~15重量%の量で加えることによりさらに改良することができる。次の物質は本発明で特に好適である：クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、リン酸二水素ナトリウム、チクロ、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、メントール、ペパーミント香味剤、果実香味剤、バニラ香味剤、グルタミン酸塩、リボフラビン、ベータカロチン、水溶性着色剤及び微細に分割されたレーキ顔料。

## 【0023】

高分子量の多糖類等の増粘剤を加え、柔らかさ及びボリューム感を増すことにより、口内での感覚をさらに改良することができる。

## 【0024】

また、界面活性剤を成分e)として加えてもよい。好適な界面活性剤は、例えばラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチル、アルコキシ化されたソルビタンエステル、例えばポリソルベート80、ヒマシ油又は水素化ヒマシ油のポリアルコキシ化された誘導体、例えばCremophor(登録商標)RH40、アルコキシ化された脂肪酸、アルコキシ化されたヒドロキシル脂肪酸、アルコキシ化された脂肪アルコール、脂肪酸のアルカリ金属塩及びレシチンである。

## 【0025】

また、微細に分割された色素を、崩壊をさらに改良するために加えてもよいが、それは

10

20

30

40

50

、その色素が内部界面を増大させ、その結果水がより速やかに錠剤内に浸透することができるからである。酸化鉄、二酸化チタン、コロイド状もしくは沈降シリカ、炭酸カルシウム又はリン酸カルシウム等のこれらの色素は、当然非常に微細に分割しなければならないが、それは、もしそうしなければザラザラした風味が再び生じてしまうからである。

【0026】

本発明の製剤は、混合機、流動床装置又は噴霧塔内での凝集化によって製造することができる。初めに、固体の出発材料及び造粒液を互いに混合し、続いて湿気を含んだ混合材料を乾燥する。本発明において、使用する造粒液は成分c)、即ち水不溶性ポリマーの水性分散液である。

【0027】

流動床内での凝集においては、水不溶性ポリマーの水性分散液を糖又は糖アルコール及び架橋型PVPの流動化混合物上に噴霧すると、微細な粒子が凝集する。入口空気の温度は30~100 であり、排気の温度は20~70 である。

【0028】

噴霧塔内での製造では、いわゆるFSD又はSBD技術（FSD：流動噴霧乾燥（fluidized spray drying）；SBD：噴霧床乾燥（spray bed drying））を使用するのが好ましい。この場合、初めに糖又は糖アルコールの水溶液を噴霧乾燥し、架橋型PVPの添加及び水不溶性ポリマーの水性分散液の噴霧注入を、噴霧乾燥機の下部又は連結された流動床内で行なうと、粒子が凝集する。微細粒子は、糖又は糖アルコール溶液の噴霧ノズルの前方でさらに再度吹き付けることができ、さらに凝集することができる。糖又は糖アルコールの結晶形から出発する手順もまた、噴霧塔内でのFSD又はSBDで可能である。結晶性の糖又は糖アルコールは、噴霧塔の頂部で加えるか、又は微細材料の循環流の中に加える。水不溶性ポリマーの水性分散液を噴霧することによって、この結晶固体は噴霧塔内で凝集する。

【0029】

多段階の噴霧工程を行なうことが、この凝集工程に有利であることが分かるであろう。最初に、噴霧速度を低速に維持することで、初めに投入した生成物が過剰に湿潤すること、またその結果生じるその接着を回避する。この工程の持続時間を長くすると共に、噴霧速度を高めることができ、それにより凝集傾向を増大させることができる。また、この工程中に入口空気の流速及び/又は温度を適切な方法で適応させることもできる。特に乾燥段階中は、入口空気の流速を低下させ、それにより高い機械的負荷により凝集体が摩耗するのを回避することが有利となる。

【0030】

結合剤溶液又は分散液の噴霧滴の微細度（噴霧ガス圧を介して調整可能）、ノズルの幾何的形狀及びノズルから生成物床までの距離は、凝集体粒度のための別の適応パラメータとしてみなすことができる。噴霧がより微細にかつより均一になるほど、結果として生じる凝集体はより微細にかつより均一となる。ノズルを生成物床から離すほど、凝集挙動はより乏しくなる。

【0031】

また、混合しながら連続的に凝集化することにより、混合機中で凝集化することもできる。混合しながらの凝集というそのような連続的な形態は、いわゆる「シュギ式造粒（Schugi granulation）」である。この方法では、連続作動式の垂直配置された高速混合機中で、固体の出発材料及び水不溶性ポリマーを含む造粒液を互いに完全に混合する（M. Bohnet, "Mechanische Verfahrenstechnik", Wiley VCH出版、Weinheim、2004年、198頁以下も参照のこと）。

【0032】

特定の実施形態では、水不溶性ポリマーの水性分散液中に架橋型PVPを懸濁させる。

【0033】

こうして得られた凝集体は、100~600  $\mu\text{m}$ 、好ましくは120~500  $\mu\text{m}$ 、特に好ましくは140~400  $\mu\text{m}$ の平均粒度を有する。水不溶性の皮膜形成性ポリマーは、微細な糖又は糖アルコール結晶及び崩壊剤の粒子を凝集させる凝集剤となる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 4 】

有利には、使用前にグラス一杯の水で崩壊する錠剤の製造のために、本発明の製剤を用いることができる。そのままの状態で飲まれる錠剤の製造も、当然可能である。

## 【 0 0 3 5 】

この錠剤の製造には慣用の加工法を使用することができ、直接打錠及びローラー成形(roll compacting)が特に有利である。本発明の製剤の特別な性質のおかげで一般的に、活性成分、本発明の製剤及び滑沢剤のみで十分である。従って、この錠剤の製剤は、非常に簡素でかつ非常に再現性があり、またその加工法は検証が容易となる。

## 【 0 0 3 6 】

本発明の顆粒は原則として、全ての活性成分と共に加工するのに適している。この顆粒は特に、下記の各活性成分の投与量を有する医薬剤形を製造するのに適しており、テイストマスク(taste-masked)形態で活性成分を用いることもできる：

ゾルミトリプタン2.5mg、リザトリプタン5mg、塩酸ジフェンヒドラミン(テイストマスク(taste-masked))20mg、プロムフェニラミン5mg、クロルフェニラミン5mg、プソイドエフェドリン(テイストマスク)30mg、

パラセタモール(テイストマスク)250mg、イブプロフェン(テイストマスク)200mg、

アセチルサリチル酸250mg(テイストマスク)、硫酸ヒヨスチアミン0.125mg、ミルタザピン15mg、

塩酸セレギリン1.25mg、オンダンセトロン4mg、オランザピン5mg、クロナゼパム1mg、塩酸セチリジン10mg、デスロラタジン5mg、マレイン酸エナラプリル5mg、マレイン酸ドンペリドン10mg、スコポラミン0.25mg、

オキサゼパム15mg、ロラゼパム2.5mg、クロザピン25mg、メシル酸ジヒドロエルゴタミン5mg、

ニセルゴリン5mg、フロログルシノール80mg、メトピマジン7.5mg、トリアゾラム0.5mg、プロチゾラム0.5mg、

トラマドル50mg、酒石酸ゾルピデム5mg、シサプリド5mg、リスベリドン2mg、アジスロマイシン100mg(テイストマスク)、ロキシシロマイシン50mg(テイストマスク)、

クラリスロマイシン125mg(テイストマスク)、エリスロマイシンエストレート250mg(テイストマスク)、

アポモルフィン20mg、フェンタニル0.6mg。

## 【 0 0 3 7 】

驚くべきことに、水不溶性の皮膜形成性ポリマーは錠剤の崩壊を大幅に速めることが見出された。かかるポリマーは一般的に、数時間以内に崩壊しない徐放性医薬剤形の製造に使用するので、このことはいっそう驚きである。水不溶性ポリマーとしてポリ酢酸ビニルを使用する際の崩壊時間は、水溶性ポリマーの場合よりも顕著に短くなる。

## 【 0 0 3 8 】

さらに、本発明の製剤は、極めて良好な流動性および圧縮性を有しており、それにより機械的に非常に安定な錠剤となる。本発明の医薬製剤を用いて製造した錠剤の硬度は、50Nを超える。この硬度はしばしば、圧縮が難しい活性成分の使用によってさえも80Nを超える。摩損度は0.2%未満である。従って、通常行われる錠剤の取り扱いでは、損傷は生じない。

## 【 実施例 】

## 【 0 0 3 9 】

頂上噴霧処理により流動床(GPCG 3.1、Glatt)で凝集体を製造した：糖アルコール及び崩壊剤(クロスカルメロース、架橋型カルボキシメチルスターチナトリウム及びL-ヒドロキシプロピルセルロース)を投入し、水性結合分散剤で凝集させた。水性結合分散剤として、市販のポリ酢酸ビニル分散剤(Kollicoat(登録商標)SR30 D、BASF AG)を用いた。L-ヒドロキシプロピルセルロースは、11%のヒドロキシプロポキシ含量を有するものを使用した。

## 【 0 0 4 0 】

10

20

30

40

50

表 1 : 製剤の組成 (重量%)

【表 1】

	A	B	C	D	E
マンニトール( $d_{0.5}$ :36 $\mu\text{m}$ )	90	90	90	44	76
エリトリトール( $d_{0.5}$ :44 $\mu\text{m}$ )				44	
ソルビトール( $d_{0.5}$ :47 $\mu\text{m}$ )					11
クロスカルメロースナトリウム	5				4
クロスカルメロースカルシウム				8	
架橋型カルボキシメチルスターチナトリウム		5			3
L-ヒドロキシプロピルセルロース			5		
コリコート SR30D (固体)	5	5	5	4	6

10

20

## 【0041】

以下の製造パラメーターを、初めにより低い噴霧速度を選択し、続いて噴霧速度を増加させる二段階の凝集工程において使用した：

バッチサイズ：0.6 kg

結合分散液の濃度：固体10重量%。

## 【0042】

表 2 : 組成物を製造する条件

【表 2】

	A	B	C	D	E
入口空気温度[°C]	49	52	52	51	53
排気温度[°C]	25	28	31	27	31
噴霧速度	15g/min (10 min)/ 残り 20 g/min	15g/min (10 min)/ 残り 20 g/min	15g/min (10 min)/ 残り 20 g/min	15g/min (10 min)/ 残り 20 g/min	15g/min (10 min)/ 残り 20 g/min

30

40

## 【0043】

このようにして製造した凝集体を、混合物を基準として2.0重量%の滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム)と混合し、ターブラーミキサー中で圧縮し、十分な機器を備えた偏心圧縮機(Korsch XP1)により、30ストローク/分で錠剤に加工した。

## 【0044】

その錠剤化に関して、偏心圧縮機は10mmパンチ(2面、ファセット)を備えており、圧

50

縮力は、錠剤が40～60Nの硬度をもつように調整した。

【0045】

この錠剤について、硬度(HT-TMB-CI-12 F、Kraemer社製の錠剤試験機)、pH 7.2のリン酸緩衝液中の崩壊時間(ZT 74崩壊試験機、Erweka社)及び胃液中の放出率(放出装置、Erweka社)を調べた。

【0046】

表3：錠剤特性

【表3】

	錠剤化データ	錠剤パラメーター	
	圧縮力 [kN]	硬度[N]	崩壊時間 [s]
A	4.0	49	15
B	3.7	51	21
C	3.8	40	53
D	5.3	52	38
E	4.6	51	32

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 A 6 1 K 47/32 (2006.01) A 6 1 K 47/32

(74)代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

(72)発明者 コルター, カール

ドイツ連邦共和国 6 7 1 1 7 リンブルガーホフ, スデーテンシュトラッセ 1

(72)発明者 シェーンヘル, ミヒャエル

ドイツ連邦共和国 6 7 2 2 7 フランケンタール, コンラド - リンク - シュトラッセ 1 8

(72)発明者 ゲベルト, ジルケ

ドイツ連邦共和国 6 7 2 6 9 グリュンシュタット, トリーフェルスシュトラッセ 2 4

(72)発明者 マイヤー - ベーム, カテリン

ドイツ連邦共和国 9 0 5 3 7 フォイヒト, プフィンツィングシュトラッセ 4 3

(72)発明者 マシュク, アンゲーリカ

ドイツ連邦共和国 9 3 0 4 7 レゲンスブルク, ローリッツァー シュトラッセ 6

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 特開 2 0 0 6 - 1 9 9 6 3 2 ( J P , A )

特表 2 0 0 5 - 5 0 6 9 8 7 ( J P , A )

特開 2 0 0 0 - 1 0 3 7 3 1 ( J P , A )

特表 2 0 0 5 - 5 1 1 5 8 9 ( J P , A )

KARU Koruta, Suitability of a New Excipient Formulation for Orally Dispersible Tablets  
 , Drug Deliv Syst, 2 0 0 7 年 5 月 3 0 日, 22(3), p.340 2-C-31

Safety data sheet Ludiflash, 2 0 0 7 年 1 月 9 日

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2 ,

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0 ,

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8 ,

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

J S T P l u s ( J D r e a m 2 ) ,

J E D P l u s ( J D r e a m 2 ) ,

J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m 2 )